

Caracterización de pacientes con Esclerosis Múltiple definida *Characterization of patients with defined Multiple Sclerosis*

Juan Morales Viera¹, Arlan Machado Rojas², Mayda Viera Rodríguez³, Omitza Jiménez Espiñeira⁴.

¹Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Profesor Instructor. <https://orcid.org/0000-0002-7340-7720> juanjosemv@nauta.cu

²Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Psicología. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Profesor Auxiliar. <https://orcid.org/0000-0001-8464-2737> arlanmr@nauta.cu

³Máster en Bioquímica. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Estomatología. Profesor Asistente. <https://orcid.org/0000-0002-0736-6473> maydavr63@nauta.cu

⁴Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Coordinadora de la carrera Asistencia en Farmacia. Instituto Superior Tecnológico Libertad. <https://orcid.org/0000-0002-4794-0863> omitza.jimenez@itslibertad.edu.ec

Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante crónica, relativamente frecuente, su diagnóstico se basa en la clínica, los potenciales evocados y los estudios de resonancia magnética nuclear. **Objetivo:** El propósito de la investigación fue caracterizar las alteraciones clínicas, radiológicas y electrofisiológicas en pacientes con Esclerosis Múltiple Definida según los criterios de McDonald en 2010 y su revisión en 2017. **Método:** Se diseñó una investigación descriptiva, analítica y transversal, que incluyó 30 pacientes provenientes de la consulta de esclerosis múltiple del Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro y 30 controles pareados en fecha comprendida entre Octubre del 2016 a Octubre de 2019. **Resultados:** Desde el punto de vista clínico predominaron las afectaciones motoras (70%), de la sensibilidad somática (56,7%), cerebelosas y psíquicas en el 50% de los pacientes. Los potenciales evocados visuales mostraron anomalías de latencia y amplitud del P100 en el 66,7% y 60% respectivamente de los pacientes. Asimismo, los potenciales auditivos de tallo cerebral revelaron anomalías del intervalo III-V en el 76,7% de los pacientes. La resonancia magnética nuclear demostró un 43,3% de enfermos con imágenes hiperintensas periventriculares. **Conclusiones:** Los pacientes con esclerosis múltiple definida tienen elementos clínicos característicos, asociados con alteraciones de la conducción nerviosa en la vía visual y el segmento protuberancial de la vía auditiva, la resonancia magnética nuclear demuestra que las anomalías descritas concurren frecuentemente con lesiones de la sustancia blanca periventricular.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, potenciales evocados, alteraciones electrofisiológicas.

Abstract

Multiple Sclerosis is a chronic demyelinating disease, relatively common, its diagnosis is based on the clinic, evoked potentials and nuclear magnetic resonance imaging studies. **Objective:** The purpose of the research was to characterize clinical alterations, radiological and electrophysiological in patients with Multiple Sclerosis defined according to McDonald's criteria in 2010 and its review in 2017 **Method:** Descriptive, analytical and transversal research was designed, which included 30 patients from the multiple sclerosis consultation of the Arnaldo Milián Castro University Hospital and 30 peer-to-peer controls from October 2016 to October 2019. **Results:** From a clinical point of view, motor (70%), somatic sensitivity (56.7%),

cerebellars and psychics predominated in 50% of patients. Visual evoked potentials showed P100 latency and amplitude abnormalities in 66.7% and 60% respectively of patients. In addition, brain stem hearing potentials revealed III-V interval abnormalities in 76.7% of patients. Nuclear MRI showed 43.3% of patients with periventricular hyper-inflammaous imaging. **Conclusions:** Patients with defined multiple sclerosis have characteristic clinical elements, associated with alterations in nerve conduction in the visual pathway and protuberancial segment of the auditory pathway, nuclear magnetic resonance imaging shows that the abnormalities described often occur with lesions of the white periventricular substance.

Keywords: Multiple sclerosis, evoked potentials, electrophysiological alteration.

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del sistema nervioso central (SNC) de carácter autoinmune, que ataca la población joven, en su mayoría de sexo femenino. Su etiología es desconocida, pero se han propuesto varias teorías en cuanto un origen multifactorial que involucra predisposición genética y situaciones ambientales (Cristiano, Patrucco, Miguez, Giunta et al, 2016). La EM se caracteriza por lesiones en la materia blanca y gris del SNC con pérdidas de mielina, axones y oligodendrocitos. Estas lesiones son provocadas por inflamación causada por linfocitos periféricos activados que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) (Correa, Ortiz y Torres, 2019). Desde el punto de vista clínico, los principales fenómenos que se observan en la EM son los brotes y la progresión de la discapacidad por la pérdida de múltiples funciones motoras, sensitivas, problemas ópticos, fatiga (Shoemaker y Mowry, 2018; Heine, Van den Akker y Blikman L, 2016).

El diagnóstico de EM ha evolucionado a la par con los avances alcanzados en el conocimiento de su fisiopatología y el desarrollo de la tecnología de imagen. La evaluación clínica y paraclínica, enfatiza la necesidad de demostrar la diseminación de lesiones tanto en espacio (DLE) como en tiempo (DLT) y de excluir diagnósticos alternativos.

A partir de los criterios de Schumacher (1965), referenciados por Charles M. Poser (1983), se consideró esencial para el diagnóstico de EM la demostración clínica de dos o más lesiones en el SNC diseminadas en el tiempo y en el espacio, y la necesidad de excluir otras patologías que puedan manifestarse con un cuadro clínico similar. Evidencias paraclínicas como los potenciales evocados y las neuroimágenes fueron designadas como herramientas diagnósticas, del mismo modo que la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR o la producción intratecal de IgG (Garcea, 2015; Thompson, Banwell y Barkhof, 2018).

Para diagnosticar EM cada vez es más usada la imagen por resonancia magnética (RM) sin embargo, es una técnica costosa y requiere mucho tiempo para su realización; todo esto hace que no sea la técnica óptima para el seguimiento de la EM (De Santiago, Ortiz del Castillo, Blanco, & et al., 2016; Filippi, Rocca, Ciccarelli, et al., 2016).

Los Potenciales Evocados (PE) constituyen técnicas que miden las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral inducidas por la aplicación de un estímulo sensorial, han adquirido cada vez mayor importancia como método de diagnóstico clínico, ya que permiten obtener indicadores confiables del estado anatómico y funcional del Sistema Nervioso.

Son técnicas diagnósticas de apoyo para encontrar lesiones en las vías sensitivas, ayudan a detectar lesiones y a clasificarlas según las causas, además, son métodos de control evolutivo de procesos ya conocidos. En ocasiones revelan signos de progresión o mejoría de una enfermedad

que no da síntomas o problemas claros al paciente (De Santiago, Klistorner y Del Castillo, 2015; Del Castillo et al., 2015).

Estos PE han sido uno de los métodos paraclínicos más útiles en el diagnóstico de la EM, la forma de realizarlos depende de la vía sensorial que se quiere explorar, por lo que hay distintos tipos de potenciales evocados. En casi todos se colocarán unos electrodos de registro en el cuero cabelludo, estos pueden ser superficiales, pegados con una pasta conductora, o agujas muy finas, que se colocan bajo de la piel. En dependencia del tipo de potencial, también se pueden poner electrodos en otros puntos del cuerpo (Mohamed, 2016; Chiappa y Ropper, 1982). Los potenciales evocados pueden ser visuales, auditivos o somatosensoriales, según el estímulo aplicado para obtenerlos.

En la actualidad en Cuba, en el área de las Neurociencias en general y de la Neurofisiología en particular, existe gran aplicación de la informática, la cual es cada vez mayor, no solo en el área investigativa, sino también en el área clínica. La tecnología dominante se centra en el registro, conversión, procesamiento y análisis de los fenómenos bioeléctricos del sistema nervioso, dentro de los que se incluyen los Potenciales Evocados (PE). Se incluyen también otras técnicas que permiten el análisis cuantitativo de variables neurobiológicas de aplicación clínica.

El Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP), conjuntamente con el Centro de Neurociencias, ha realizado grandes esfuerzos en el desarrollo de toda una red nacional de departamentos de Neurofisiología Clínica, extendida a todas las provincias, que garantizan un diagnóstico electrofisiológico altamente calificado de la EM mediante la utilización de diferentes técnicas entre ellas los PE (Van Munster, Jonkman, Weinstein, 2015; Thompson, Baranzini, Geurts y Hemmer, 2018; Baseler, Sutter y Klein, 2016).

En Villa Clara, el Hospital Arnaldo Milián Castro ofrece servicios médicos en varias especialidades. Específicamente, en la Consulta de Electrofisiología del servicio de neurofisiología clínica del hospital pediátrico universitario José Luis Miranda en Santa Clara, se reciben pacientes de diversas especialidades para realizarles estudios del Sistema Nervioso, dentro de los que se encuentran los Potenciales Evocados.

Todas las consideraciones anteriores fundamentan la realización de este estudio en pacientes villaclareños, ya que apoya aspectos tales como: Los PE pueden ser útiles para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM como herramienta y elementos indicadores biológicos que pueden identificar tempranamente y durante el desarrollo de la enfermedad los trastornos o alteraciones del Sistema Nervioso. Por lo cual al tener en cuenta la existencia en Villa Clara de 30 casos diagnosticados de Esclerosis Múltiple; se formuló la siguiente interrogante científica, ¿Qué caracteriza desde el punto de vista neurológico, electrofisiológico y radiológico a los pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida diagnosticados en Villa Clara?

La novedad científica de la investigación radica en el valor que tiene el conocimiento de las variables clínicas y su relación con los estudios electrofisiológicos y radiológicos que pudieran resultar de utilidad en el seguimiento de estos pacientes. En tal efecto, se abordó como propósito de la investigación el caracterizar las alteraciones clínicas, radiológicas y electrofisiológicas en pacientes con Esclerosis Múltiple definida.

Método

Se diseñó una investigación descriptiva, analítica y transversal para describir el perfil de alteración al Sistema Nervioso detectado en pacientes con EM, definida a partir de su relación

con marcadores de actividad de la enfermedad y compararlo con el perfil de sujetos sanos como control.

Participan en la investigación pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple definida (EMD) residentes en Villa Clara, que fueron enviados desde el servicio de Neurología del Hospital Arnaldo Milián Castro, a la Consulta de Electrofisiología del Hospital Pediátrico José Luis Miranda en fecha comprendida entre octubre del 2016 a octubre de 2019.

En este estudio el universo y la muestra coinciden y quedó constituida por 30 pacientes de Villa Clara con EMD según los criterios de McDonald (2010). Se seleccionó un grupo control de 30 sujetos sanos pareados según edad y sexo con los enfermos, a fin de comparar el patrón de respuesta evocada visual entre enfermos y controles.

Como criterios de inclusión de los enfermos se toma el diagnóstico de EMD, la voluntariedad del paciente y la evolución de la enfermedad al menos durante un año. Como criterios de exclusión de los enfermos se considera el tratamiento con drogas inmunosupresoras 6 meses antes de realizado el estudio, pacientes con serios trastornos mentales y/o otra enfermedad médica crónica (cardiovasculares, hepáticas, renales, etc.), malignidad u otros trastornos neurológicos progresivos que no son EM.

Para el grupo control, se consideraron como criterios de inclusión el no padecer ningún tipo de patología médica filiada y como criterios de exclusión tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico, historia de alcoholismo, drogadicción o antecedentes de trastorno psiquiátrico.

Para el diagnóstico de la enfermedad se tomaron los criterios diagnósticos de McDonald 2010 revisión 2017 y como evidencia paraclínica el Potencial evocado visual (PEV), potencial evocado auditivo de tallo cerebral (PEATC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

Para la recolección de datos se incluyeron, los datos sociodemográficos (a enfermos y a grupo control), los datos clínicos de la enfermedad, la valoración neurológica, la resonancia magnética a enfermos y los Potenciales Evocados (a enfermos y a grupo control), los cuales fueron vaciados a una base datos para su procesamiento estadístico.

Los datos clínicos fueron los antecedentes patológicos personales, los antecedentes patológicos familiares, los hábitos tóxicos, fecha de comienzo de la enfermedad, fecha del diagnóstico de la enfermedad, presencia y número de brotes al inicio, tratamientos inmunomoduladores. Se tomaron de la historia clínica los exámenes complementarios que incluyeron: los potenciales evocados visuales, potenciales auditivos de tallo cerebral, evaluaciones neuropsicológicas, estudios bioquímicos e inmunológicos del LCR, y estudios con imágenes de RMN.

Los principales síntomas y signos clínicos que se tomaron en cuenta fueron: motoras (debilidad muscular, rigidez, paraplejía e hiperreflexia), manifestaciones somato- sensoriales (parestesia, anestesia, dolor), psíquicas (depresión, ansiedad), las cerebelosas (alteraciones del equilibrio y ataxia), los síntomas visuales, esfinterianas y sexuales, de tallo cerebral (debilidad facial, alteraciones gustativas, pérdida de audición, vértigo y disfagia) y trastornos del habla (disartria).

Resonancia Magnética (RM): Se asume como positiva o negativa la RM según los criterios de RMN para la EMD (Anexo 3). Las RMN se realizaron en el Hospital Arnaldo Milián Castro con un equipo modelo MAGNETÓN fabricado por la firma alemana SIEMENS con una densidad de flujo magnético de 0,35 Tesla.

Estudios de Potenciales Evocados: Para la detección y caracterización de las alteraciones de las vías sensoriales: visual y auditiva en los 30 pacientes con EMD se realizaron los estudios

mediante Potenciales Evocados. Todos los pacientes fueron estudiados con potenciales evocados visuales (PEV), potenciales auditivos de tallo cerebral (PEATC). Todos estos exámenes se realizaron con los equipos Neurónica 5.

Las características técnicas son:

-Los electrodos utilizados en ambos casos fueron de disco Grass con cubierta de Au (oro) y se colocaron con pasta conductora, previa limpieza de la región, siempre se realizó la técnica con impedancias inferiores a 5,000 Ohm.

-Para la obtención de los PEATC se colocaron los electrodos de registro en Cz (+), en la mastoides ipsilateral al oído estimulado el electrodo negativo y en mastoides contralateral al oído estimulado (Tierra), según Sistema Internacional 10/20. La actividad eléctrica se amplificó al máximo permisible y se filtró entre 100 y 3000 Hz. Se obtuvieron las respuestas tras promediar con tiempo de análisis de 10 ms la actividad consecutiva a 2000 estímulos, el estímulo fue clics monoaurales a una frecuencia de 17Hz, y a una intensidad de 90 dB nhl (*normal hearing level*).

-Para la obtención de los PEV se colocaron electrodos de registro en las derivaciones Oz (-) y Fz (+) del Sistema Internacional 10/20, con un electrodo adicional para conectar a tierra ubicado en mastoides. La actividad se amplificó adecuadamente (100 000) y fue filtrada a los 0,5 y 100 Hz, se promedió la actividad consecutiva a 100 estímulos, presentándose en la pantalla de un monitor con patrón a cuadros a 24 arco minutos con brillo al 75% y contraste al 100% en monitor de 19 pulgadas con panel LCD del tipo TFT ubicado a un metro frente a los ojos del paciente, en un ambiente oscuro y climatizado. Si el paciente usaba espejuelos era obligatorio que los usara durante la prueba.

En el caso de los PEATC se compararon los valores obtenidos en los pacientes con los valores de referencia. En los PEV se consideraron anormales los estudios que mostraron prolongaciones de las Latencias P100, N75 y N135 significativamente mayores que los valores de referencia; así como la Amplitud P100 significativamente menor y la no respuesta.

Las latencias absolutas de las ondas que conforman los PEATC, medidas desde la aplicación del estímulo al vértice de la onda, proveen un fundamento clínico importante para la interpretación.

Los intervalos interpicos generalmente se definen como los periodos de tiempo entre los puntos máximos de una onda y otra, y como criterios de anormalidad se tuvieron en cuenta únicamente las ondas I, III, V y los intervalos I-III, III-V y I-V debido a la poca constancia con la cual aparecen las ondas II, IV y VI en pacientes normales.

Los métodos de obtención de la información fueron la entrevista, el interrogatorio, la revisión de la historia clínica de cada paciente y el análisis de los PE. Para lo cual previamente se solicitó la aprobación del consentimiento informado. La confidencialidad de los datos se aseguró con la calidad y el cumplimiento de los principios de la no maleficencia, de beneficencia, principio de autonomía o de libertad, y de justicia. La información se utilizó exclusivamente con fines científicos para la presente investigación.

Este estudio se llevó a cabo conforme a lo planteado en la Declaración de Helsinki relacionado con las investigaciones médicas en humanos (Recomendaciones que Guían a Médicos en Investigaciones Biomédicas que Involucran Sujetos Humanos, Helsinki 1964, enmendado en Tokio 1975, Venecia 1983 y Hong Kong 1989).

En el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 17.0 para Windows al que se importaron los datos desde el Microsoft Excel. Como medidas de resumen de las variables

continuas, se utilizaron la media y desviación estándar, mientras que para las variables categóricas se emplearon el valor absoluto y el porcentaje.

Se utilizó el análisis porcentual para el análisis de las frecuencias relativas de individuos en las diferentes edades y sexos, así como según el tiempo de evolución de la enfermedad, el porcentaje de pacientes con manifestaciones clínicas visuales y auditivas y/o de tallo cerebral y los por cientos de pacientes con PEV y PEATC alterados y normales. Así mismo, se aplicaron las pruebas t de Student para dos muestras con el fin de comparar las medias de los PEV en los grupos estudio y control y t de Student para una muestra al comparar los PEATC del grupo estudio con valores normativos. La prueba de independencia Chi cuadrado para estimar las relaciones entre las manifestaciones clínicas, la RMN y la electrofisiología.

De acuerdo al valor de p asociado a cada estadígrafo, las relaciones entre variables se clasificaron como significativa si p fue menor que 0,05.

Resultados

Se considera la edad de comienzo de la enfermedad por la aparición de los síntomas característicos, el debut de la enfermedad osciló entre los 20 - 29 años y los 30 - 39 años en el 26,7% de los pacientes, un 13,3 %, debutó por encima de 50 años y solo un 10% por debajo de los 20 años. Con respecto al sexo el 73,3% de los pacientes fueron mujeres.

El tiempo de evolución de la enfermedad al momento del registro de los potenciales evocados fluctuó, en el 30% de los pacientes fue menor de 2 años.

La frecuencia de los principales síntomas y signos clínicos que sobresalieron son manifestaciones motoras, denominadas por los clínicos piramidales (debilidad muscular, rigidez, y paraparesia) (70%), luego manifestaciones somato- sensoriales (entumecimiento y parestesia) (56,7 %), seguidos por psíquicas y las cerebelosas (alteraciones del equilibrio y ataxia) (50%) y los síntomas visuales estuvieron presentes en el 36,7% de los pacientes.

El 70% de los sujetos presentó anomalías en la RMN cerebral y se corresponde a lesiones hiperintensas alrededor de los ventrículos laterales (43,3%), luego las lesiones cervicales de la médula espinal (20%), subcorticales y del cuerpo calloso (16,6%), algunos pacientes presentaron varias lesiones.

Comparación de los grupos de pacientes y controles en el PEV

Los parámetros de los componentes del PEV fueron comparados entre los grupos de pacientes y controles. Los valores de latencia promedio de los componentes N75, P100 y N135 son mostrados en la tabla 1.

Los tres componentes del PEV tuvieron promedios de latencia inferior en el grupo control, la comparación estadística por medio de la T de Student para dos muestras independientes demostró que las diferencias resultaron significativas para el P100 y N75 ($p < 0.01$, $p = 0,0028$ y $p = 0,0023$ respectivamente), también resultó así con la amplitud del componente P100 ($p < 0.01$, $p = 0,0029$), en este caso a los pacientes correspondió el valor menor.

Tabla1.

Comparación de las medias de los PEV en los grupos estudio y control.

Grupos

PEV	Control	Intervalo de confianza (95%)	Estudio	Intervalo de confianza (95%)	P
Latencia P100	110,49	105,45 - 115,53	127,75	119,24-136,25	0,0028
Amplitud P100	11,52	7,43 – 15,61	6,40	5,1– 7,67	0,0029
Latencia N75	81,23	77,23 - 85,24	93,07	85,54-100,6	0,023
Latencia N135	149,73	142,2 - 157,26	158,21	147,75-168,66	0,244

Fuente: Valores obtenidos a partir de la medición de los PEV.

Resultados individualizados de los potenciales evocados visuales y auditivos.

Los resultados concernientes al PEV mostraron que todos los pacientes presentaron algún tipo de anomalía. Los pacientes que tuvieron PEV anormales por criterio de latencia del P100 fueron 20 (66,6%), por criterio de amplitud del P100 fueron 18 (60%), por no respuesta fueron 6 (20%). La anomalía individualizada más frecuente fue el aumento de latencia bilateral en 14 pacientes (46,6%).

Para precisar los pacientes con alteraciones en los PEATC se compararon los valores obtenidos con los del estudio normativo (16,17). En los resultados concernientes al PEATC fueron considerados los criterios de anormalidad derivados de los aumentos de los valores de latencia del pico I, el aumento de la duración de los intervalos I-III, III-V y I-V y por no respuesta.

Los pacientes que tuvieron PEATC anormales por aumento del III-V fueron 23 (76,7%), por prolongación de la latencia de I fueron 17 (56,7%), por aumento del I-V fueron 10 (33,3%), por no respuesta 5 (16,7%) y por aumento I-III fue 1 (3,33%). La anomalía individualizada más frecuente fue el aumento de latencia bilateral del pico I con 10 (33,3%) seguido por el aumento de la duración del intervalo interpico III-V solo en el oído derecho con 10 (33,3%) y por el aumento de la duración del intervalo interpico III-V bilateral con 9 (29,9%).

Relación entre las manifestaciones clínicas, la RMN y la electrofisiología

Las tablas 2 y 3 evalúan la relación entre los resultados individuales del PEV con la presencia o no de síntomas o signos clínicos visuales (neuritis óptica, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, diplopía). La prueba de X cuadrado para la latencia ($X^2=1,79426$ $p=0,1804$), amplitud ($X^2=3,44458$ $p=0,0634$) no demostró asociación entre los factores evaluados en relación con los síntomas y signos.

Tabla 2.

Relación entre las alteraciones clínicas visuales y el PEV basada en el criterio de latencia del P100.

Presencia o no de síntomas y/o signos	Latencia P100				Total	
	Normal		Alterado			
	No.	%	No.	%	No.	%
Sin síntomas ni signos	8	26,7	11	36,7	19	63,3
Con síntomas y/o signos	2	6,7	9	30	11	36,7
Total	10	33,3	20	66,7	30	100

Prueba de Chi cuadrado $X^2=1,79426$ $p=0,1804$ Fuente: Medición de PE e Historia Clínica Tradicional.

Tabla 3.

Relación entre las alteraciones clínicas visuales y el PEV basada en el criterio de amplitud del P100.

Presencia o no de síntomas y/o signos	Amplitud del P100				Total	
	Normal		Alterado			
	No.	%	No.	%	No.	%
Sin síntomas ni signos	10	33,3	9	30	19	63,3
Con síntomas y/o signos	2	6,7	9	30	11	36,7
Total	12	40	18	60	30	100

Prueba de Chi cuadrado $X^2=3,44458$ $p=0,0634$ Fuente: Medición de PEV e Historia Clínica Tradicional.

En la tabla 4 se muestran los resultados de la relación entre la presencia de alteraciones motoras y la presencia de alteraciones en la latencia P100. Se observó que existe una asociación altamente significativa entre ambas.

Tabla 4.

Relación entre las anomalías del PEV (por incremento de la latencia del P100) y la presencia de alteraciones clínicas motoras.

Alteraciones clínicas motoras.						
Latencia P-100	Presencia de síntomas y/o signos piramidales.				Total	
	Si		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Alterada	20	66,7	0	0	20	66,7
Normal	1	3,3	9	30	10	33,3
Total	21	70	9	30	30	100

Prueba de Chi cuadrado $X^2=22,7143$ $p=0,00000039$ Fuente: Historia Clínica Tradicional y Medición de los PEV.

Las alteraciones en la RMN y en la latencia P100 (tabla 5) también mostraron una asociación significativa.

Tabla 5.

Relación entre las anomalías del PEV (por incremento de latencia del P100) y la presencia de alteraciones en los estudios de RMN.

Prolongación de la latencia P-100	RMN				Total	
	Alterada		Normal			
	No.	%	No.	%	No.	%
Alterada	17	56,7	3	10	20	66,7
Normal	4	13,3	6	20	10	33,3
Total	21	70	9	30	30	100

Prueba de Chi cuadrado $X^2=6,42857$ $p=0,0112$.

Fuente: Historia Clínica Tradicional y Medición de los PEV.

En los PEATC, las alteraciones por aumento del intervalo interpico III-V no reflejó asociación con las alteraciones de la RMN (tabla 6).

Tabla 6.

Relación entre las anomalías del PEATC (por aumento del intervalo III-V) y la presencia de alteraciones en los estudios de RMN.

Latencia III-V	RM				Total	
	Alterada		Normal			
	No.	%	No.	%	No.	%
Alterada	18	60	5	16,7	23	76,7
Normal	3	10	4	13,3	7	23,3
Total	21	70	9	30	30	100

Prueba de Chi cuadrado $X^2=3,20319$ $p=0,0735$ Fuente: Historia Clínica Tradicional y Medición de los PEATC.

Discusión

En la muestra estudiada la mayor proporción de pacientes debutó entre los 20 y 39 años, lo que está conforme a lo reportado por Fernández (2016) y observamos que es más frecuente en mujeres que en hombres, a razón de 2,7 mujeres por cada hombre, lo que fue superior a diversos estudios (Martínez-Sobrepera, Cabrera-Gómez y Tuero-Iglesias, 2019; Nielsen, 2016). Se ha especulado que se debe a una interacción entre la inmunidad y factores hormonales, o que tenga relación con la preponderancia de ciertos alelos HLA en la población femenina, como es el DR 2 (Pender, 2017).

Al momento del registro de los potenciales evocados, el tiempo de evolución de la enfermedad fue menor de 2 años en algunos pacientes como se menciona en el estudio de Mohamed (2016). Resulta importante tener en cuenta que EM es una enfermedad de carácter degenerativo, con un curso inestable, que evoluciona a brotes, sin que se pueda prever la evolución que tomará, por ende, algunas personas estarán mínimamente afectadas a lo largo de su vida, mientras que otras evolucionarán rápidamente hacia la incapacidad total (O'Connor, Comi y Freedman, 2016).

Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico las alteraciones motoras fueron las más frecuentes en los pacientes del estudio, las detectadas pueden agruparse dentro de las manifestaciones piramidales.

Varios autores consideran la debilidad y/o espasticidad casi una constante en la EM avanzada y su expresión más frecuente por segmentos corporales es a modo de paraparesia, no obstante, también se ha descrito en forma de tetraplejía o hemiplejía (mucho más rara) y no constatada en la muestra estudiada (Johnson, Suidan y McDole, 2017).

Consideramos que la alta prevalencia de las manifestaciones piramidales en los pacientes estudiados pudiera estar causado por la afectación a diferentes niveles de vías descendentes que tienen efecto inhibitorio sobre las motoneuronas alfa. La espasticidad es un tipo de hipertonía que se manifiesta cuando el músculo está ligeramente estirado y suele acompañarse de reflejos osteotendinosos exaltados, alteraciones de la coordinación motora y de la fuerza muscular. Se ha demostrado que los axones de la vía corticoespinal terminan en la zona intermedia del asta ventral de la médula espinal donde se encuentran varias poblaciones de interneuronas premotoras, estas células pueden activarse por las neuronas motoras corticales ipsilaterales que descienden de dicho tracto, además del estímulo proveniente de esta vía, existen los haces rubroespinal, retículoespinal y vestibuloespinal, que también desempeñan un papel relevante en el control de los movimientos y del tono muscular, por tanto, su afectación tiene potencial suficiente para ocasionar trastornos motores diversos y relativamente severos, asimismo, se ha demostrado que tras un daño neurológico, se producen cambios en la fuerza muscular pasiva. Dos mecanismos han sido identificados, alteraciones en la excitabilidad de las motoneuronas alfa y mayores respuestas aferentes en respuesta al estiramiento muscular (Adams y Vectors, 2019).

Con respecto a la espasticidad es pertinente alegar que del mismo modo se producen cambios intrínsecos en las propiedades mecánicas pasivas del músculo tras su aparición, así como cambios en la matriz extracelular que contribuyen a las modificaciones en el tejido, como es una menor tensión pasiva en las fibras. Esto apoya la teoría de que, aun cuando la espasticidad es multifactorial y de origen neurológico, también ocurren alteraciones estructurales significativas en el músculo. A modo de resumen asumimos que la espasticidad puede ser el resultado de un desbalance entre mecanismos inhibitorios y excitatorios de las neuronas motoras espinales, reafirmado por Adams and Vectors (2019), condicionado por un desequilibrio entre los neurotransmisores que realizan una u otra función (disminución de GABA, glicina y taurina e incremento de glutamato y aspartato) (Lublin, Reingold, Cohen y Cutter, 2014).

En cuanto a los trastornos sensitivos, el defecto de la propiocepción es más frecuente que el de las modalidades transmitidas por el sistema anterolateral (Adams y Vectors, 2019). Las alteraciones de la sensibilidad somática constatadas fueron entumecimiento y parestesia, que son síntomas positivos y se corresponden mejor con alteraciones del sistema anterolateral, la falta de coincidencia pudiera deberse a que los datos del trabajo provienen de la historias clínicas, y probablemente, en las mismas, no se refleje un examen físico muy exacto, de hecho, no es común que se investigue la sensibilidad térmica en los servicios de neurología ni medicina, también resulta evidente que desde el punto de vista del examen físico las alteraciones motoras se evidencian con mayor facilidad que las sensoriales.

De igual modo, los trastornos psíquicos, presentes en la mitad de los pacientes del estudio, es un resultado semejante a los reportados por otros autores como (Kremenutzky, Rice y Baskerville, 2016), probablemente en relación con el hecho de que una función psíquica determinada implica la interrelación de diferentes áreas cerebrales y en la EM se afectan vías de comunicación entre dichas áreas. El daño potencial que origina la EM sobre la cognición no debe subestimarse, pues constituye causa de demencia subcortical que debe considerarse en los pacientes jóvenes. Se han descrito casos de EM con demencia como síntoma de presentación.

Mediante baterías de test neuropsicológicos específicos se puede demostrar un deterioro cognitivo leve en el 45-60% de los pacientes. Se ven afectadas preferentemente las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento de la información y la atención. Una demencia evidente es infrecuente salvo en fases avanzadas de la enfermedad. La gravedad de las lesiones hemisféricas, y en especial de la atrofia cerebral y del cuerpo calloso, se ha correlacionado con el deterioro mental. La mayoría de los pacientes no tienen una incapacidad derivada de su estado mental sino de los defectos motores. La euforia patológica descrita como característica de la EM es mucho más rara que la depresión. La depresión mayor o bipolar es más frecuente de lo que cabría esperar por una asociación fortuita. Se postula que haya una relación entre los factores genéticos predisponentes a la EM y la depresión (Adams y Vectors, 2019).

En este trabajo se encontró un predominio de alteraciones del equilibrio y ataxia lo cual está en correspondencia con la literatura revisada, las lesiones del cerebelo y sus conexiones están presentes en distintos estadios evolutivos de la enfermedad. Este patrón de afectación cerebelosa sugiere que desde el punto de vista funcional son el vestíbulo-cerebelo y el espino-cerebelo los afectados, sin embargo, por la complejidad del patrón de conexiones que establece el cerebelo con diferentes estructuras del sistema nervioso, las lesiones desmielinizantes que ocasionan estos trastornos pueden estar dispersas en diferentes estructuras cerebrales.

En este estudio los síntomas visuales que se observaron fueron disminución de la agudeza visual, visión borrosa o doble y/o mala visión de los colores observándolos borrosos o menos nítidos, disminución de la visión central y/o cecocentral. Estos síntomas tuvieron una prevalencia ligeramente superior a otra investigación (Kremenutzky, Rice y Baskerville, 2016), en la que los síntomas que tuvieron cierta frecuencia fueron las alteraciones de la visión, por afectación del nervio o el quiasma óptico (20%).

Referente a los trastornos visuales, la neuritis óptica es uno de los síntomas más frecuentes en la EM, especialmente como presentación. La neuritis óptica produce una pérdida rápida de la agudeza visual (AV) en parte o en todo el campo visual de uno o de ambos ojos, lo cual es excepcional que ocurra en el mismo episodio. Probablemente muchos de los pacientes con EMD incluidos en el estudio habían presentado brotes previos de neuritis óptica antes de ser evaluados, de hecho, el porcentaje de pacientes con una neuritis óptica como primer síntoma que desarrollarán una EM varía del 11 al 85% (141) según sean el reclutamiento y el tiempo de observación.

Las manifestaciones esfinterianas, sexuales, de tallo cerebral y trastornos del habla resultaron las menos frecuentes lo cual se corresponde con la literatura revisada (Tardieu, 2014). Si bien las placas de desmielinización se asientan frecuentemente en el bulbo, es poco habitual que haya síntomas y signos directos por lesión de sus pares craneales. La disartria y la disfagia suelen ser de tipo supranuclear. La disartria es una mezcla de las lesiones cerebelosas y corticobulbares, la disfunción del tronco del encéfalo (25 %), suele cursar con movimientos incontrolados de los ojos (nistagmos), dolor ocular al movimiento de los ojos, o incluso puede aparecer parálisis facial, neuralgia del trigémino, trastornos de la articulación del lenguaje, alteraciones auditivas, trastornos deglutorios o vértigo. Estas cifras se corresponden aproximadamente con las que se obtuvieron.

La literatura refleja que los trastornos de la micción ocurren en, aproximadamente, el 78% de los casos en algún momento de la evolución (Kremenutzky, Rice y Baskerville, 2016). Esto no se corresponde con el estudio realizado precisamente por ser de tipo transversal y los datos de los

pacientes fueron tomados de la historia de los pacientes en ese momento, con la posterior progresión de la enfermedad pueden aparecer más manifestaciones de este tipo.

Características de las imágenes cerebrales

Las lesiones que predominaron en el estudio fueron de tipo hiperintensas en regiones periventriculares, similar a lo encontrado en la literatura revisada, sin embargo, en otras topografías del sistema nervioso los resultados fueron claramente inferiores, en cuanto a frecuencia de anomalías (Sellán Paniceres , 2016). Esto se debe al hecho de que el equipo utilizado en el estudio fue del modelo MAGNETÓN con una densidad de flujo magnético de 0,35 Tesla, esto condiciona que las imágenes del tallo cerebral no tengan la resolución adecuada, asimismo, no se pueden observar bien las placas intracorticales y la extensión de las placas yuxtacorticales hacia la corteza.

En los pacientes con EM el primer estudio de RMN de cráneo puede ser normal hasta en el 7% de los casos. La realización de RMN seriadas permite demostrar la aparición de lesiones nuevas en periodos de estabilidad clínica o ausencia de brotes. Se estima que sólo una de cada 10 placas produce un brote clínico; el 90% restante son asintomáticas o al menos no provocan manifestaciones agudas. Gracias a los equipos de 3 Tesla (o más) y secuencias DIR (doble inversión recovery) se pueden observar mejor las placas intracorticales y la extensión de las placas yuxtacorticales hacia la corteza; ambas se correlacionan bien con una mayor incapacidad y son más frecuentes.

Potenciales evocados visuales

En esta investigación todos los pacientes presentaron algún tipo de anomalía de los PEV, esto resulta superior al 70% de anomalías reportado por la mayoría de los autores, sin embargo, el criterio de anormalidad constatado si es muy semejante al 52% en los estudios revisados. Varios estudios afirman que los PEV rinden un alto índice de positividad en la EM (Chiappa K. , 2014; Stockard & Iragui VJ., 1984).

En este estudio el porcentaje de pacientes sin síntomas de tipo visual que presentaron patológicos los PEV fue de aproximadamente 60%, esto corrobora la importancia de estos en la detección de lesiones subclínicas, las cuales son comunes en la enfermedad, y como este grupo de pacientes tiene una forma clínica relativamente benigna, es de esperar que la enfermedad curse con pocas manifestaciones. Todos los pacientes tuvieron alteraciones, como razón más obvia de este hecho se puede considerar que son individuos con EMD, con un tiempo de evaluación considerable, el nervio óptico y la vía visual tienen una alta probabilidad de haber sido afectados en algún momento además se utilizó un tipo de estímulo (tamaño de cuadrícula pequeño) sensible para el tipo de lesión que suelen tener estos pacientes.

Con respecto a la comparación entre pacientes y controles, más allá de las diferencias estandarizadas para el P100 existen diferencias en otros componentes y en general en variables menos tangibles como la morfología del PEV, lo que puede motivar futuras investigaciones.

Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

La sensibilidad de los PE auditivos de tronco (PEATC) es más baja, pues globalmente son patológicos en el 44% de los pacientes y sólo en el 24% de los que no han tenido síntomas del VIII par. En este estudio fueron patológicos mayor número de pacientes y al igual mayor número

de pacientes con lesiones silentes, este hecho como se mencionó con anterioridad se explica al considerar que son individuos con EMD, con un tiempo de evolución considerable.

Sin embargo, estos resultados se aproximan a otros estudios en los que el 80% y el 83% de sujetos con EMD y signos de compromiso del tallo presentan anomalías en los PEATC (100); si clínicamente no hay signos de afección del tallo, sólo entre 20-41% presentan anomalías.

En torno a los PEATC, son Chiappa (2014) los que posiblemente han publicado las series más numerosas de potenciales de tallo en el estudio de la esclerosis múltiple, detectaron que, si bien el aumento de la latencia del pico I es una anomalía, no traduce un retardo de la conducción nerviosa sino una alteración en la transducción del estímulo auditivo, que puede verse en hipoacusia de cualquier tipo. Este resultado no está directamente relacionado con la EMD, sin embargo, Stockard e Iragui (1984) en series igualmente numerosas ha comunicado que la anomalía más frecuente es el aumento de los intervalos interpicos III-V y I-V; lo que se corresponde con los resultados del presente trabajo.

Relación entre las manifestaciones clínicas, las imágenes y la electrofisiología

En cuanto a la relación entre las manifestaciones clínicas, las imágenes y la electrofisiología; no se constató asociación entre la presencia de síntomas clínicos visuales y los resultados individuales del PEV, no contamos con una explicación definitiva para este hecho, la falta de asociación puede estar dada, por varios factores, en primer lugar, todos los datos clínicos provienen de la historia clínica que es una fuente de información válida pero con limitaciones, por otro lado, es conocido que los PEV pueden detectar lesiones subclínicas de la vía visual, lesiones que pueden transcurrir de forma silenciosa y son detectadas por los PE y la RMN, de ahí, su indudable valor diagnóstico. Hay que tener en cuenta que como se pudo constatar en esta investigación no son las manifestaciones visuales ni las de tallo cerebral las más frecuentes, están presentes en menos del 50% de los pacientes.

Sin embargo, confirmamos asociación entre la presencia de alteraciones motoras y la respuesta cortical (P100) prolongada, asimismo, esta anomalía electrofisiológica se asoció con lesiones que involucran a la sustancia blanca periventricular (por la cual se proyecta la radiación óptica hacia la corteza visual).

Hubo predominio de las alteraciones del potencial evocado visual, de la resonancia magnética y de manifestaciones motoras, aclaramos que asociación no implica que exista causalidad.

Por otra parte, no se demostró que las anomalías de la conducción nerviosa en el segmento protuberancial de la vía auditiva se asociaran con anomalías de la RMN. Hay varias diferencias notables y bastante obvias entre el PEV y el PEATC, pero queremos enfatizar en una que resulta muy significativa en este contexto, los componentes del PEV tienen su origen en la corteza cerebral, mientras que los del PEATC, como lo indica su nombre, es una respuesta originada en el tallo cerebral, por tanto las anomalías detectadas en la RMN en estos pacientes no tiene vínculo funcional con el PEATC. Otro argumento posible que explica la falta de relación de la RMN con los PEATC se deriva de algo ya argumentado anteriormente, el equipo de RMN donde fueron estudiados los pacientes es de 0,35 Tesla, lo que conlleva a que las placas de desmielinización situadas en el tronco encefálico pueden no ser detectadas.

Conclusiones

Las manifestaciones clínicas más comunes de los pacientes con EMD estudiados son de tipo motor, de la sensibilidad somática, cerebelosas y visuales. Los potenciales evocados visuales en los pacientes con EMD muestran respuestas corticales P100 retardadas en latencia y de amplitud disminuida. También existen diferencias con respecto a los controles del componente cortical N75 y la respuesta evocada auditiva de tallo de los pacientes con EMD, presenta con frecuencia un retardo de la conducción nerviosa en el segmento protuberancial de la vía auditiva.

En el estudio se constata concordancia entre la expresión de alteraciones en los potenciales evocados visuales, la existencia de síntomas clínicos de tipo motor y la presencia de imágenes hiperintensas periventriculares.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses de ningún tipo.

Referencias

- Adams and Victors. (2019). *Principies of neurology 11th edition* ISBN – 13: 978 – 0071842617, ISBN – 10: 0071842616. Chicago : Mc Graw Hill .
- Baseler, H. A., Sutter, E. E., Klein, S. A. (2016). The topography of visual evoked response properties across the visual field . *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(1), 65–81. Recuperado el 1 de 5 de 2019, de [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90114-7](http://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90114-7)
- Chiappa , K. H., & Ropper, A. H. (1982). Evoke potentials in clinical medicine. *N Eng J Med*, 306, 1140-1150.
- Chiappa, K. (2014). Pattern shift visual evoked potentials: interpretation En: Chiappa K., En *ed. Evoked potentials in clinical medicine* (págs. 76-80). 1a. ed. New York Raven Press.
- Correa, P., Ortiz , A., Torres, G. (2019). The Clinical And Epidemiological Profile Of Multiple Sclerosis In Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurologia* , 2(2), 59. Recuperado el 23 de 2 de 2020, de https://www.researchgate.net/publication/336905240_The_Clinical_And_Epidemiological_Profile_Of_Multiple_Sclerosis_In_Ecuador
- Cristiano, E., Patrucco, L., Miguez , J., Giunta, D. et al . (2016). Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9(07), 91-94. doi:<https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.07.007>
- De Santiago , L., Ortíz del Castillo , M., Blanco , R. et al . (2016). A signal-to-noise-ratio-based analysis of multifocal visual-evoked potentials in multiple sclerosis risk assessment. *Neurofisiología clínica*, 127(2), 1574-1580. Recuperado el 26 de 2 de 2020, de <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.09.129>
- De Santiago, L., Klistorner, A., Del Castillo, M. O. (2015). Software for analysing multifocal visual evoked potential signal latency progression. *Computers in Biology and Medicine*, 59(1), 134-141. Recuperado el 28 de 2 de 2020, de <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.02.004>
- Del Castillo et al. (2015). *Filtro de atenuación optimizada para la mejora de calidad en registros mfVEP*. (S. E. Biomédica., Ed.) Libro de actas del XXXIII congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.

- Fernández, O. (2016). Clínica de la esclerosis múltiple recidivante - remitente. Factores pronósticos. *Rev Neurol*, 35(11), 1067-1073. Recuperado el 1 de 3 de 2020, de <https://doi.org/10.33588/rn.3511.2002381>
- Filippi , M., Rocca , M. A., Ciccarelli , O., & et al . (2016). Criterios de resonancia magnética para el diagnóstico de esclerosis múltiple: pautas de consenso MAGNIMS. *Lancet Neurol*, 15(3), 292-303. doi:10.1016 / S1474-4422 (15) 00393-2. Epub 2016 26 de enero.
- Garcea , O. (2015). Esclerosis múltiple: consideración sobre su diagnóstico. *Neurol Arg*, 2(2), 102-108. Recuperado el 26 de 2 de 2020, de [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70028-8](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70028-8)
- Heine , M., Van den Akker, L. E., Blikman L, L. (2016). Real-Time Assessment of Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis: How Does It Relate to Commonly Used Self-Report Fatigue Questionnaires. *Arch Phys Med Rehabilitación*, 97 (11), 1887-1894.e1. doi:10.1016 / j.apmr.2016.04.019
- Johnson, A., Suidan, G., McDole, J. (2017). The CD8 T cell in multiple sclerosis: suppressor cell or mediator of neuropathology? *PubMed - NCBI. Int Rev Neurobiol*, 79, 73-97. Recuperado el 3 de 2 de 2020, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531838>
- Kremenchutzky, M., Rice, G. P., Baskerville, J. E. (2016). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9 observations on the progressive phase of the disease. *Brain J Neurol*, 129(Pt 3), 584-94. Recuperado el 2 de 3 de 2020, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401620/>
- Lublin, F. D., Reingold, S., Cohen , J., Cutter, G. R. (2014). Defining the clinical course of Multiple Sclerosis. *Neurology*, 83(3), 278–286. doi: 10.1212 / WNL.0000000000000560
- Martínez-Sobrepera, H., Cabrera-Gómez, J., & Tuero-Iglesias, A. (2019). Factores exógenos en la etiología de la esclerosis múltiple en Cuba. Estudio de casos y controles. *Rev Neuro*, 33(10), 931-7. Recuperado el 2 de 11 de 2019, de <http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2001333#>
- Mohamed M, K. (2016). Corrigendum to ‘Multiple sclerosis: New insights and trends’. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(5), 429-440. Recuperado el 29 de 2 de 2020, de <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.02.001>
- Nielsen Lagumersindez, D. (2016). Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje farmacológico. *Rev Cubana Farm*, 43(2). Recuperado el 1 de 2 de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000200011
- O'Connor , P., Comi , G., Freedman, M. S. (2016). Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group and the MRI-AC in Houston, Texas. *Neurología*, 86 (10), 920-30. doi:10.1212 / WNL.0000000000002441.
- Pender, M. P. (2017). Treating autoimmune demyelination by augmenting lymphocyte apoptosis in the central nervous system. *J Neuroimmunol*, 6(1-2), 26-38. Recuperado el 3 de 2 de 2020, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931708>
- Poser, C. M., Paty , D. W., Scheinberg , L. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 13(3), 227-31. doi:10.1002/ana.410130302. PMID: 6847134
- Sellán Panicles, C. (2016). Registro de los potenciales evocados: Aproximación a los componentes P300 y N400. *Rev de psicol Gral y Aplic*, 44(3), 317–322. Recuperado el 1 de 2 de 2020, de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2860465>

- Shoemaker, T. J., Mowry EM., E. M. (2018). A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. *Mult Scler*, 24(1), 6-11. doi:10.1177 / 1352458517738131
- Stockard, J. J., Iragui VJ., V. J. (1984). Clinically useful applications of evoked potentials in adult neurology. *J of ClinNeurophysiol*, 1, 159-202.
- Tardieu, G. (2014). Physiopathologie des spasticités. *J Belge Méd Phys*, 3, 93-9. doi:NCHIR-05-2003-49-2-3C2-0028-3770-101019-ART05
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., & Barkhof , F. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17(2), 162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
- Thompson, A., Baranzini , S., Geurts , J., & Hemmer , B. (2018). Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622–1636. Recuperado el 2 de 3 de 2020, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576504/>
- Van Munster, C. E., Jonkman, L. E., Weinstein, H. C. (2015). Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*, 303, 446-461. doi:10.1016 / j.neurociencia.2015.07.006